

【小児期に起因する疾患の予防と予後の改善等に関する研究開発】

次世代を支える子どもの健やかな成長を支えるライフイノベーション

次世代の医療・健康に関する重要課題

- 低出生体重児の予防による社会的コスト、後遺障害の削減と軽減
- 子どもの心身の健全な成長発達や先天異常の減少に必要な研究基盤整備の必要性
- 発達障害の発症予防、早期診断、治療法開発研究の必要性
- 小児期に起源を有する生活習慣病の予防に必要な研究整備の必要性
- 子どもの死亡を予防する政策立案のための研究基盤の必要性(死因登録等)

- ◆OECD諸国中、我が国の低出生体重児比率が2番目に高い
- ◆社会適応上問題となる広汎性発達障害群
 - ・広汎性発達障害の発生率は1%程度
 - ・自閉症は1000人に6人程度
 - ・ADHDは5%前後の発生率
 - ・読字障害は5%前後
- ◆先天異常は、全出生の3-5%程度
- ◆治療を要する重度の先天異常は1.5-2%程度
(自治医科大学 桃井教授提示資料)

○取組の目標

- ・障がい児の自立の促進
- ・発達障害の早期診断・治療
- ・小児の脳障害予防

○取組の内容

障がい児を対象とした教育・医療・福祉機器の開発や、発症に関するジェネティクス、エピジェネティクス研究による創薬、発症予防、早期診断の開発

ライフイノベーション戦略協議会 平成 24 年 6 月 5 日 桃井真里子提出資料(再掲)

1. 平成 24 年度アクションプランの修正・変更点

(1) 次世代への投資視点が必要である

日本の国家再生のためのイノベーションが基軸であるにも拘わらず、超高齢化の視点に立脚したプランだけであるように見える。今後も超高齢化社会であることは最早自明だが、日本再生で最も重要なのは、次世代をいかに疾患なく、あるいは、疾患を持ちながらも、合併病態の発症なく社会生活を営み、社会に貢献できる成人人口にしていくか、の視点であるはずである。次年度のプランには、次世代の健康な成育に資する研究をいかにプランするか、を明確に導入する必要がある。

(2) 今、次世代に投資すべき背景

今世紀半ばには、出生中位推計でも人口は、8,657 万人に減少し、さらに 65 歳以上の人口は現在の 20%台から 40%となる。経済の衰退が強く危惧される予測の中で、高齢者の健康な生活よりも、一層重要なのは、次世代に利益になることは何か、である。日本の少子化対策は、成功していない。2010 年の The Economist に掲載された日本特集の中で、Japan is ageing faster than any country in history, with vast consequences for its economy and society. So, why, asks Henry Ticks, is it doing so little to adapt? と論じられているように、少子化には何もしていないように国外からも懸念と疑問をもって見られている。この状態を、Japan Syndrome と記されてもいる。少子高齢化社会に対して、日本がすべきことは、女性・外国人・若者への対応を変えることであり、長時間労働の改善、家庭での労働スタイルの導入、女性・外国人の登用、家事育児を社会で担う社会設計の導入、である。さらに、健康な次世代育成への投資である。そのいずれも、諸外国に比して日本は消極的である。

欧州諸国は、1970 年代に顕著になった少子化に対応すべく、税制を含む社会設計を変革する努力の結果、1990 年前後には、女性の労働力率の上昇と少子化の改善が併走する社会が作られてきた。一方、日本、韓国、イタリア、では、少子化対策に成功しておらず、結果として女性の労働力率と出生率は低い状態で停滞している。家族・子ども向け公的支出/GDP 比も、2.5～4.0%の欧州諸国は、出生率は 1.7～2.0 であり、家族・子ども向け公的支出/GDP 比が 0.2～1.3%と低い日本、韓国、イタリア、ギリシャ、スペインは、同時に、出生率も低い。日本では、医療保健に係る支出の内、15 歳未満への支出は高齢者の 1/10 である。少子化対策は、日本の社会保障設計の基盤であると同時に、子どもをいかに健康・健全に育成するか、小児期に発症する、あるいは、小児期に発症の基盤を有する高頻度疾患（小児疾患、発達障害、生活習慣病等）など、子どもに焦点を当てる

研究は、将来の日本にメリットとなると同時に、日本の後を追う少子化社会を待ち受ける先進諸国にとってもその成果は重要であるはずであり、日本が次世代に投資をするというメッセージは国内的にも、大きな次の時代の発展への期待を醸成するはずである。

（３）以下、次世代の医療・健康に関する重要課題例を挙げる

（a）低出生体重児の増加抑制と医療コスト軽減のための研究整備

少子化とともに、低出生体重児の増加が見られている。1975 年前後を最低（出生 1,000 あたり 50 台）として、その後低出生体重児の出生は割合も絶対数も増加しており、2009 年の出生数は 102,671 人で、全出生数の 9.6% に及ぶ。増加は、女性の出産年令の高齢化、女性のやせ率の増加、新生児医療の進歩による超低出生体重児の救命、その他未知の因子などに因ると推定される。低出生体重児の一人に係るコストは、
新生児特定集中治療室管理料 I 10,000 点（一日）

1,000 g 未満においては、90 日

$10,000 \times 10 \text{ 円} \times 90 \text{ 日} = 900 \text{ 万円}$ $\times 3,150 \text{ 人} = \text{約 } 300 \text{ 億円}$

1,000 ~ 1,500 g は 60 日、1,500 ~ 2,500 g は 21 日とすると

$290 \text{ 億円} + 105 \text{ 億（管理料 II として）} = \text{総計 } 700 \text{ 億円}$

これに手術料などが加わる。

一定の仮定の下での概算であるが、少なくともこの規模の医療費を必要とする。これに加えて、後遺症率は高く、その後の教育、育児、医療、福祉に多大なコストがかかる。日本における低出生体重児の平均入院費用は 230 万円という推計もあり、これに拠ると、新生児期の医療費のみでも年間 2300 億円となる。2006 年に英国で出生した低出生体重児の 18 歳までのコストは、9 億 3900 万ポンド（当時のレートで 2,000 億円）と報告された。低出生体重児の医療の進歩を図るだけでは、バランスを欠くことは自明であり、低出生体重児を減少させること、後遺症を軽減させることを目的として研究は、どの国にも、利益ある方策となるはずである。

日本は、2009 年統計では OECD 諸国中、低出生体重児比率は、二番目に高く、この発生率低下による医療費削減は重要な課題である。

周産期医療は、ニーズに合わせた医療体制の整備だけに近視眼的に視点が集中し、母体の受け入れ病院がなかった搬送例だけがセンセーショナルに取り上げられるが、日本の妊婦、新生児死亡率は、世界に冠たる低さであり、日本および、世界に取って何が課題かの全体をみる必要がある。

（b）次世代の心身の健全な成長・発達に必要な方策を得るための研究基盤の整備

高頻度の発達障害への研究費の投入は、早期診断、発症の減少、創薬、合併症の減少（不安障害、うつなどの二次的精神疾患）社会不適応の軽減、などにより、利益がある。

広汎性発達障害、A D H D , などの発達上の問題は、以前考えられたより高頻度であると推定され、広汎性発達障害は、1-2%（うち自閉症は 1,000 人に 6 人程度）A D H D は統計によりかなり異なるが 10%前後とするものが多い。学習障害例はさらに多くなり、うち、読字障害は 5 %前後と言われる。このうち、社会適応が極めて低いのは、広汎性発達障害群であり、その他は、学習成果に問題が生じるなど、生涯を通じて生活、職業等の問題が随伴することが多い。これら病態の早期診断法の確立、画像、分子、遺伝子研究等による創薬、診断治療法開発は、社会的メリットは極めて大であり、少ない子どもを社会に貢献できる人材に育成する上で、重要な課題である。さらに、早期対応、治療法開発、教育法開発は、続発する二次性精神疾患の予防に繋がり、医療コスト軽減になる。

(c) 生活習慣病の多くは小児期早期にその起源を有するため、小児期を含めた研究が期待される。

早産低出生体重児は、虚血性心疾患の発生頻度が高いという報告から、出生前後の環境が、生活習慣病リスク形成に影響するという知見が集積されつつある。出生時に 2,500 g 未満の女性は、2,500 g 以上の女性よりも妊娠糖尿病罹患率が 6 倍になる、同時に、糖尿病母体産児は、巨大児になりやすく、将来、肥満や糖尿病のリスクも高くなる。

従って、生活習慣病の発生頻度減少には、成人のコホート研究だけではなく、2 世代、あるいは 3 世代のコホート研究が必要かつ有用である。他因子疾患の発症にはゲノム特性と同時に、エピゲノムを決定する発達早期が重要である。予防医学は出生前を含めた小児期早期に焦点をあてねば、大きく利する新たな知見は出てこない。

(d) 先天異常の発生を減少させるための研究基盤の確立

先天異常は、全出生の 3・5 %にみられ、臓器障害などの治療を要する重度の先天異常は、1.5～2%程度である。重度であればあるほど、出生時から生涯に亘り、常に医療を必要とし、心臓手術を始めとして多額の医療費を要する。先天異常の原因は内因、外因と多岐に亘るが、外因は 5～10%程度であり、その他は原因不明、あるいは内因によると考えられている。外因によるものは、モニタリングシステムの整備により突出した事象は検知することが可能である。現在、日本産婦人科医会等のモニタリングシステムが稼働している。内因は染色体異常、あるいは遺伝子異常（欠失など）によるものであり、先天異常バンクによる研究基盤の整備により、重症の先天異常を生じる染色体/遺伝子異常のスクリーニングシステム等、が可能になる。同時に、異常発生の分子過程の解明により、発生予防策に繋がる研究が可能である。

さらに、生殖補助医療による出生は通常出生と比較して先天異常発生率が高い という報告が少なくない。2012 年の NEJM には、オーストラリアの 30 万人の出生の解析結果が

報告され、ICSI の先天異常発生率が高いことが示されている。生殖医療への補助金を支給するだけでなく、その次世代への影響に関する研究基盤が不可欠である。

(e) 子どもの死因を解析し、予防するための研究基盤の構築

癌登録が癌診療の改善と進展に不可欠のように、子どもの医療/保健に関して適切な政策立案のためには、子どもの死因に関する登録制度が不可欠である。USA では National Resource Center for Child Death Review, National Center on child Fatality Review のように 子どもの死を予防するために必要な施策の基盤となる死、虐待等についての database 構築システムが作動している。 少子化社会で生まれた子どもが、事故、虐待、疾患で死亡することを防止する為には、不可欠の database であり、構築のための研究は緊急課題である。 現行の死亡診断書では database すら作成できないのが現状である。

(4) 以上の状況を配慮して、次世代に関する項目を早急に導入することは、我が国が高齢者対策のみならず、次世代対策、少子化対策に長期的視点を持っているという国内外への強いメッセージになる。

< 政策課題 >

子どもの健全な育成のための医療技術等の進歩

< 重点的取り組み >

子どもの健全な育成に資する出生前、出生後の医療・生活環境の創生を促進するための研究、および研究基盤の整備

(別立てにすることが困難であれば、「介護・自立支援」を「育成・介護・自立支援」に、生活習慣病の項立てに「出生前からの項目」を加える、脳科学に「発達脳科学的研究」を加える、等々の対応により子ども育成に関する項目を加える)

< 施策の概要と期待される効果 >

発達障害の早期診断、生物学的マーカー、創薬、分子病態に基づいた治療法の開発、等の推進のために、日本人の DNA バンクの構築、研究推進のための基盤整備（血液バンク、脳バンク、家系の試料バンク等）とその活用による研究推進。→ 早期診断、合併症の発症防止、創薬等の治療法開発による社会適応者の増加が期待される。

発達障害児（者）のための IT を活用したあらたな教育法・機器の開発→ 社会適応、教育成果の向上が期待される。

早産低出生体重児の減少を目的とした周産期医学研究の推進(生活習慣病リスクを低下

させる医療/栄養の開発、低出生時体重児出生予防策の医療/栄養の開発、後遺症発症予防のための医療機器/技術の開発) → 低出生体重児に伴う多くの合併症の軽減、育児困難の減少が期待され、医療費の削減が期待される。

先天異常、および小児期発症疾患の発症予防、治療法開発に資する DNA、細胞バンクの構築と研究基盤の構築 →

生殖補助医療に伴う次世代の問題に関する研究を推進するための研究基盤の構築
子どもの死を防止する為の全国的 database 作成による研究基盤の構築

2. 社会改革やシステム改革等、全般的な課題

(1) 医療経済を考慮した医療の「必要対効果」数値化システムの必要性

いうまでもなく、日本の最大課題は、少子高齢化である。2060 年には人口の 40%が 65 歳以上になると推計され、100 年後には 100 年前と同等の人口になることが予測されている。いずれも中位出生推計であり、低位出生推計の場合はこれが一層加速される。

次世代人口の減少は、経済の縮小、投資の萎縮、から若者の雇用も縮小し、国力の減退が予測される。この速度の緩和、あるいは是正には、社会設計改革が必要であり、女性の労働力率を増した上で出生率の増加が期待できる社会設計が不可欠である。

日本の政府総債務残高が 2012 年で 1202 兆円となり、国民一人あたりの借金は 943 万円であるこの時代に、さらに、2025 年には医療費 5.2 兆円の試算がある。日本の医療の特徴は、フリーアクセス、病床数の多さ、医療材料費が高い、高い薬剤が比較的使いやすい体制である、高額機器が多い、検査・受診回数が多い、ことであり、CT、MRI 台数の突出した保有状況はよく知られている。英国のように医療の「費用対効果」を数値化するシステムを構築して、限度ある財政で最も効率のよい医療設計のための医療経済研究に投資すべきである。日本には日本の医療状況に合ったシステムが必要であり、その構築に拘わる医療経済研究の進展なくして、ライフイノベーションだけでは、支出を制御せずに収益だけを念頭に置くことになる。

(2) 少子化時代に必要な、かつ、少子化改善に有効な子どものための財政投入法の検討の必要性

0 歳児以外は、子どもの死亡原因の一位は 事故である。高層マンションからの子どもの転落死、交通事故、等、単に親の注意喚起に期待するだけでは改善しない。 事故を防止するシステムの技術開発、社会設計をすべきである。

効率のよい財政投入には、子どもの生活、疾患に関する全国的 database が必要である。日本は 乳幼児健康診査システムなど優れた保健システムがあるが、都道府県によりまちまちであり、database 構築には適していない。医療保健体制構築に不可欠の種々の database 作成のための研究を必要としている。

事故防止設計は、死亡防止の社会設計であり、ライフイノベーションでもある。社会の安全生向上のための投資は、少子化の子どもを守ために必須である。

英国では、1958 年のある時期に出生した子どもを 2013 年には 55 歳でフォローする研究体制がある。1970 年出生、2000 年出生と、変化を把握する研究体制も存在する。日本の医療保健政策に必要なのは、有用な database である。またゲノムコホート研究が始動しており、環境省では子どものコホート研究が始動しているが、それぞれ別々である。二世帯コホートとしてリンクさせることで、遺伝と環境の解析には一層有益になる。

（３）投入財政規模の妥当性に関する根拠を示す必要がある

一定程度の根拠がなければ、期待しうる成果も想定できない。それぞれに記載されている財政投入規模算出の根拠を示すことで、期待できる成果が一定範囲で推定可能である。国際比較、試算、等の根拠が示されるべきである。

（４） 少子高齢化社会は医療の進歩で解決すべき課題と、健康維持で解決すべき課題と分けて適切な財政配分をすべきで、医療的課題をすべて医療イノベーションで解決させるとすると、膨大な財政投入の割には、結果が伴わないことになる。健康イノベーションともいうべき方向性をもっと導入するほうが、効率がよいのではないか。

例としてＩＴ技術を応用した健康管理法の開発、健診受診しなくても簡便に家で可能な健診システムの開発等、〔健康〕についてのイノベーションがありうるのではないか。

（５）国内外へのメッセージが明確になるような重要課題の設定

日本が今、将来の発展に向けて重要課題が何であると考えているかは、国内外から注目されている。課題設定が国の現状認識と将来への展望についての重要なメッセージとなっていると考えるべきで、その意味でも「次世代育成」視点を明確に入れることが期待される。

（６）日本学術会議の知的財産法に関する分科会で日本のイノベーションがなぜ、諸外国に比較して成果をあげにくいのか、と議論された。重要な違いとして、支援体制の不備、企

業体質、法体系の違い、が挙げられた。支援体質の不備とは、企業と研究者を連結させる専門的知識あるコーディネーター等の人材、その配備、企業が新技術への投資をしやすいような支援体制、等の成果を挙げるための支援体制の整備を併走させる必要がある。

（５）日本学術会議報告書の評価と有効活用

日本学術会議からは、医学、工学等の領域からも多数の提言がなされている。それらの多くは、評価されず、活用もされていない。専門家が作成したこれらの多くの優れた提言書は、何らかの形で必要な国家的政策立案に有効活用されることが望ましい。

文献番号	概要・情報
1	ADHD は重要な医学的課題であるとして、 その ADHD の長期余後（ long-term outcome ）について全世界的に論文検索をして review した。 ● 薬物依存(27%)、反社会的行動(21%)、社会適応の問題、就業上の問題、学業上の問題、自動車運転上の問題、などが挙げられる。 頻度は、地域によって報告が異なるが(北米 6.2%、欧州 4.6%) 全世界的には 5.3%とする報告があり、全体として 5 %程度と考えるのが適切である。 長予後の頻度については、地域別図がある。 予後の問題の列挙は表にある。
2 .	ADHD と依存症（アルコール、薬物、ニコチン）との関係を meta-analysis 解析した論文。 いずれの物質についても、依存症発症は有意に高かった。 ● ADHD の早期診断、バイオマーカー、創薬、行動修正の機器開発などが必要とされる背景の一つがこの長期予後の悪さにある。
3	職場における成人 ADHD の就労を 10 カ国について WHO が調査した報告 ● 就労している成人の ADHD は 3.5%(1.3-4.9%)であり、多くの ADHD が成人でも診断基準を満たしていることが判明した。 ● 休みは 8.4 日、時間短縮就労が 21.7 日、労働の質の低下 13.6 日で計 43.7 日分の問題があった。 Ref3'-成人 ADHD は診断が困難であるが問題は大であり診断、治療を進める必要がある。
4	書字障害の頻度について Mayo Clinic による 6 年間の学童対象のコホート研究結果 ● 書字障害の頻度は 6.9-14.7%で男子に 2・3 倍多く、3/4 が読字障害も合併している。
5	Autism の頻度 英国 1 地域の詳細な研究 ● 狭義の自閉症は 38.9 人/ 1 万人、広義は 116 人/ 1 万人と報告 ● 他にも広義では 1/100 との報告は少なくない
6 .	Autism の review Lancet に掲載

	Autism が重要な課題であると記述
7	Autism の頻度に関する文献検索 ● 狭義では 7/1 万人、 広義では 20/1 万人 (2006)
8	Autism と aggression の関係についての論文 頻度の明記はなく、頻回に観察される症状であると言及
9	Autism と anxiety (不安障害) についての meta-analysis ● ASD の約 40% は何らかの不安関連疾患を合併 恐怖症は 16.6%、強迫性障害は 17.4%、社会不安は 16.6%
10	学術会議報告書
11	学術会議報告書
新生児 1	超低出生体重児の全国調査 (日本小児科学会新生児委員会調査) の 2009 年の報告 死亡率について (2005 年出生)
新生児 2	厚労省研究班 極低出生体重児の全国総合周産期センターデータベ ース登録 死亡率と合併症率 (2003 年出生)
新生児 3	低出生体重児は肥満、高血圧、糖尿病等の成人疾患のハイリスクと なるほか、出生前、小児 期早期の要因は多くの成人疾患の基盤 となる。 これについては 他に多くの論文がある。